

Hipomagnesemia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica en hipotermia corporal total

Hypomagnesemia in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy and whole-body hypothermia

Andrea Maccioni Romero^a, Patricia Mena Nannig^{a,b}

^aServicio de Neonatología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

^bDepartamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido: 27 de mayo de 2019; Aceptado: 17 de noviembre de 2019

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica en tratamiento con hipotermia tienen peor pronóstico si presentan alteraciones metabólicas y la hipomagnesemia es frecuente. El magnesio tiene un rol neuro-protector, existiendo diversas publicaciones que muestran mejoría en resultados neurológicos a corto plazo con el uso de sulfato de magnesio postnatal, pero su uso farmacológico aún no se ha establecido como un estándar de tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Confirma la alta frecuencia de hipomagnesemia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica en tratamiento con hipotermia.

La hipomagnesemia debe ser controlada desde las primeras horas de vida y corregida a valores normales neonatales de forma adecuada con aporte de sulfato de magnesio.

Resumen

En recién nacidos (RN) con encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) en hipotermia se describen alteraciones metabólicas que se asocian a pronóstico neurológico. La hipomagnesemia ha sido reportada en la literatura, pero no es medida ni corregida en todos los centros de atención neonatal. **Objetivo:** Evaluar la frecuencia de hipomagnesemia e hipocalcemia en RN con EHI en tratamiento con hipotermia corporal total y evaluar la respuesta al aporte de sulfato de magnesio. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo, observacional y descriptivo en RN con EHI sometidos a hipotermia corporal total, hospitalizados entre los años 2016-2017. Se realizó medición seriada en sangre de magnesemia (Mg) y calcemia (Ca). Con Mg menor o igual de 1,8 mg/dl se administró suplemento como sulfato de Mg para mantener niveles entre 1,9 y 2,8 mg/dl. Se describió la frecuencia de hipomagnesemia e hipocalcemia y su presentación en el tiempo. Se realizó registro prospectivo de evolución clínica. Se hizo un análisis estadístico descriptivo, con medidas de tendencia central. **Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes. Presentaron hipomagnesemia 13/16 (81,3%), la que fue precoz (6-36 h de vida), normalizándose con aporte de sulfato de magnesio, requiriendo 2^a dosis 4 de ellos. Presentaron hipocalcemia 6/16 (37,5%). **Conclusiones:** La hipomagnesemia es frecuente (80%), similar a lo descrito en la literatura. Dado su importancia fisiológica debe controlarse y corregirse, de igual manera que el calcio.

Palabras clave:

Encefalopatía hipóxica isquémica;
hipotermia;
hipomagnesemia;
hipocalcemia

Correspondencia:

Andrea Maccioni Romero
andymaccioni@gmail.com

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(1):116-121. DOI: 10.32641/rchped.v91i1.1264

Abstract

In newborns with the diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) treated with hypothermia, metabolic alterations are observed, which are associated with neurological prognosis. Hypomagnesemia has been reported frequently in the literature in these patients, but it is not measured or corrected in all neonatal healthcare centers. **Objective:** To evaluate the frequency of hypomagnesemia and hypocalcemia in newborns with HIE treated with whole-body hypothermia and to evaluate the response to the magnesium sulfate administration. **Patients and Method:** Prospective, observational and descriptive study in hospitalized newborns with the diagnosis of HIE and treated with whole-body hypothermia between the years 2016 and 2017. Serial blood measurement of magnesium (Mg) and calcium (Ca) was performed. When presenting an Mg level ≤ 1.8 mg/dl, supplementation with magnesium sulfate was administered to maintain levels between 1.9 and 2.8 mg/dl. The frequency of hypomagnesemia, hypocalcemia and clinical evolution was registered. A descriptive statistical analysis was performed, with central tendency measures. **Results:** Sixteen cases were included, 13 of them presented hypomagnesemia (81.3%), with early-onset (6-36 hours of life), which was normalized with magnesium sulfate treatment, receiving a second dose 4 patients. Six of 16 patients presented hypocalcemia (37.5 %). **Conclusions:** Hypomagnesemia is frequent (80%), similar to that described in the literature, and should be controlled and corrected early, given its physiological role, in the same way that calcium is controlled.

Keywords:

Hypoxic-Ischemic Encephalopathy; hypothermia; hypomagnesemia; hypocalcemia

Introducción

La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en recién nacidos (RN) de término. En EHI moderada o grado II se describe una mortalidad de un 10% y secuelas de un 30%; en EHI severa o grado III 60% y 100% respectivamente^{1,2}. Su incidencia es de 1/1.000 RN vivos en países desarrollados y 5-10/1.000 en países en vías de desarrollo³.

La hipotermia corporal total moderada (33-34°C por 72 h) es una de las terapias que ha mostrado efectividad en reducir el daño neurológico en RN con EHI grado II y III al iniciarse dentro de las primeras 6 h de vida en RN de 36 o más semanas de edad gestacional. Reduce la mortalidad o discapacidad neurológica moderada a severa a los 18-22 meses de edad desde un 62% en el grupo control a 44% en el grupo con hipotermia ($p = 0,01$), la mortalidad desde 37% a 24% ($p = 0,08$) y aumenta la sobrevida libre de discapacidad^{1,4-6}. Los mecanismos involucrados en la neuroprotección con el uso de hipotermia son varios, entre ellos, disminución: del metabolismo, del consumo de O₂ y producción de CO₂, de la pérdida de fosfatos de alta energía, de citotoxicidad, de la producción de especies de oxígeno reactivas y del edema. Además modula la cascada inflamatoria, los cambios en la señalización pro y anti apoptótica y preserva la síntesis de proteínas⁷.

Los pacientes con EHI presentan un compromiso multisistémico, que lleva a variadas alteraciones metabólicas, algunas de las cuales constituyen factores protectores o también de mal pronóstico⁸. La hipomagnesemia se ha descrito en pacientes con EHI e hipotermia

en los últimos años^{9,10}. El magnesio (Mg) tiene un rol neuroprotector al ser un antagonista no competitivo de receptores N-methyl-D-aspartate (NMDA), los cuales son mediadores de la muerte neuronal secundaria a hipoxia isquemia. Al bloquear los receptores NMDA, disminuye el influjo de calcio (Ca) a la célula, lo que limita el daño mitocondrial y la muerte neuronal¹⁰.

La medición de magnesio sérico en RN con EHI no es una práctica habitual, como lo es la medición de los niveles de calcio. Es poco conocido que recién nacidos sanos y prematuros presentan un aumento de los niveles de Mg después del nacimiento y que en presencia de hipocalcemia y enfermedad el Mg no se eleva^{11,12}. En RN con EHI tratados con hipotermia se ha reportado hipomagnesemia¹⁰.

El objetivo de este trabajo es describir la frecuencia de hipomagnesemia en RN con EHI en tratamiento con hipotermia corporal total y la respuesta al suplemento con sulfato de magnesio para normalizar los niveles séricos de Mg.

Pacientes y Método

Estudio de cohorte prospectivo, observacional y descriptivo. Se aplicó un protocolo de control de magnesemia desde las 6 h de vida a todos los recién nacidos hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, con diagnóstico de EHI grado II o III según criterios de Sarnat y Sarnat¹³, ≥ 35 semanas de gestación, tratados con hipotermia corporal total moderada, con equipo Blanketrol®, durante el período de marzo del 2016 a septiembre

Tabla 1. Control calcemia y magnesemia según protocolo

	6 h	12 h	24-36 h	48-60 h	72-96 h	5 días
Magnesio	x	x	x	x	x	x
Calcio		x	x	x	x	x

Tabla 2. Suplementación con sulfato de magnesio y gluconato de calcio según protocolo

Magnesemia mg/dl	Conducta a seguir
1,9-2,8	Valores normales administrar endovenoso lento (1 hora)
1,4-1,8	Sulfato de magnesio 25% 25 mg/kg diluido, administrar endovenoso lento (1 hora)
< 1,4	Sulfato de magnesio 25% 50 mg/kg diluido, administrar endovenoso lento (1 hora)
Calcemia mg/dl	Conducta a seguir
7,5-9,5	Valores normales administrar endovenoso lento (1 hora)
< 7,5	Gluconato de calcio 10% 1 ml/kg diluido, administrar en 1 h cada 8 h endovenoso o hasta que la calcemia sea mayor de 8 mg/dl

de 2017. No se incluyeron pacientes malformados ni casos con encefalopatía de posible causa metabólica o infecciosa, ni pacientes cuya madre recibió tratamiento con sulfato de magnesio previo al parto. En las tablas 1 y 2 se describe el control y administración de calcio y magnesio utilizado.

Se estableció un nivel de magnesemia entre 1,9 y 2,8 mg/dl como óptimo. En la literatura los valores considerados como hipomagnesemia varían de una población estudiada a otra. Generalmente se cita 1,7 mg/dl como valor límite, pero dado que los niveles de Mg suben postparto en RN sanos¹¹ y que algunos reportes en neonatología y pediatría han considerado 1,8 mg/dl como límite inferior, éste fue el nivel de referencia utilizado en el estudio^{10,14-16}.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, con medidas de tendencia central.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

Resultados

Se reclutaron 16 pacientes cuyas características demográficas y clínicas se describen en la tabla 3. La edad gestacional promedio fue de 39 semanas, con un rango entre 36 y 41 semanas, siendo un 56,2% de sexo masculino. Fueron adecuados para edad gestacional 14 pacientes (87,5%) y 2 (12,5%) pequeños para edad gestacional, con un promedio de peso al nacer de 3.350 g. El ingreso a protocolo de hipotermia fue en promedio a las 3,5 h de vida, con un rango de 0,5 a 7 h. En la tabla

3 se detallan los valores de exceso de base en cordón o punción de paciente durante la primera hora de vida, APGAR y grado de encefalopatía hipóxico isquémica. El 43,8% (7/16) presentaron EHI grado IIA, un 43,8% (7/16) presentaron EHI grado IIB y un 12,5% (2/16) EHI grado III.

En cuanto a la evolución neonatal 43,8% (7/16) de los pacientes estuvieron en ventilación mecánica invasiva, con una mediana de 2,6 días. Presentaron convulsiones un 62,5% (10/16) de los pacientes. Un 50% (8/16) requirieron drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina y/o epinefrina) con un rango de duración de 2 a 6 días y un 18,8% (3/16) de los pacientes recibieron hidrocortisona en dosis de estrés (50 mg/m²/día). El aporte enteral se inició entre los 3 y 6 días de vida y el volumen enteral total se alcanzó entre los 7 y 26 días. La alimentación por vía oral se logró entre los 4 y 28 días. La duración de la hospitalización varió entre 10 y 47 días, con una mediana de 16 días.

Se observó hipomagnesemia \leq 1,8 mg/dl en 13 de 16 casos (81,3%), en su mayoría en las primeras 60 h de vida y en un caso se presentó entre las 72-96 h. En la tabla 3 se detalla el menor valor de Mg de cada caso. El valor mínimo de magnesemia fue 1,4 y el máximo 2,8 mg/dl. En todos los casos con hipomagnesemia se administró sulfato de magnesio, persistiendo la hipomagnesemia en 4/13 (30,8%) pacientes, por lo que se administró una segunda dosis, con lo cual se normalizó el valor de la magnesemia. Presentaron hipocalcemia 6/16 casos (37,5%) que requirieron aporte de calcio (gluconato de calcio 10% 1 ml/kg diluido al medio cada 8 h ev hasta llegar a calcemia $>$ 8 mg/dl, según protocolo).

Tabla 3. Variables demográficas y clínicas de 16 recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico Isquémica

Nº	PN g	EG sem	Sexo	BE	Apgar 1 y 5'	Grado EHI	Menor Mg	Menor Ca	Aporte Mg	Aporte Ca
1	3.450	39	M	-24,2	4-6	II A	1,64	7,7	+	
2	3.645	39	M	-19	2-5	II B	1,6	7,9	+	
3	3.280	41	F	-7,1	4-7	II B	1,57	7,7	+	
4	3.435	39	M	-12	6-8	II A	1,4	8	+	
5	3.360	40	F	-14	3-8	II A	1,65	7,5	+	+
6	3.055	37	M	-17	2-5	II B	1,67	9	+	
7	3.490	39	F	-0,2	3-5	II A	1,86	7,7		
8	3.810	38	M	-12	4-5	II A	1,71	8,1	+	
9	2.960	38	F	-7,6	3-5	IIB	1,46	8	+	
10	4.075	39	F	-19		IIB	1,78	7,8	+	
11	3.385	41	F	-7,5	2-5	IIA	1,7	7,7	+	
12	2.640	36	M	-26	0-3	III	1,85	7,2		+
13	3.265	40	M	-19	4-6	II A	1,89	7,2		+
14	2.125	38	F	-19	1-4	III	1,73	7,2	+	+
15	2.630	36	M	-15	3-4	IIB	1,41	6,3	+	+
16	3.340	39	F	-18	3-7	IIB	1,4	6,7	+	+

PN: peso de nacimiento, EG: edad gestacional, sem: semanas, M: masculino, F: femenino, BE: exceso de base en cordón o de paciente a los 0-60 minutos de vida, EHI: encefalopatía hipóxico isquémica, II: moderada, IIA: sin convulsiones, IIB: con convulsiones, III: severa, Mg: magnesio, Ca: calcio.

Discusión

En el paciente con EHI, en tratamiento con hipotermia corporal, junto con las alteraciones metabólicas habitualmente descritas (hipo/hiperglicemia, hiponatremia, hipocalcemia) puede presentarse hipomagnesemia. En este estudio confirmamos lo descrito en la literatura sobre la disminución del magnesio sérico y su aumento con aporte suplementario en niveles de 25 a 50 mg/Kg de sulfato de Mg al 25%. Su importancia radica en que estas alteraciones metabólicas juegan un rol tanto en pronóstico neurológico como en morbimortalidad^{8,9,17,18}.

Los resultados de este estudio coinciden con la literatura en la frecuencia de hipomagnesemia. Se describe una frecuencia de hipomagnesemia (< 1,6-1,85 mg/dl) de un 80-89% en pacientes con EHI especialmente en hipotermia^{9,10}. En caso de EHI sin hipotermia se describe también hipomagnesemia^{9,23}, con menores niveles a mayor grado de EHI¹². Los niveles de cordón y cercanos al nacimiento están influenciados por la administración de sulfato de Mg a la madre¹⁹, pero en este estudio ninguna madre recibe Mg prenatal.

El magnesio es un catión abundante intracelular, sólo el 1% se encuentra en el espacio extracelular. Es esencial para muchas reacciones metabólicas, cofactor de reacciones enzimáticas, tiene un rol en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, en la integridad citoesquelética/mitocondrial y modula el transporte transcelular (bombas, transportadores y canales). El rol regulatorio

del magnesio en la calcemia es conocido, a través de la estimulación o inhibición de la hormona paratiroidea (HPT). En caso de hipomagnesemia, disminuye la calcemia porque la hipomagnesemia suprime la liberación de HPT y además induce la resistencia de los órganos a la acción de la hormona²⁰. El calcio forma parte de los mecanismos de daño neuronal al entrar a la célula vía receptores NMDA, desencadenando el daño mitocondrial y muerte neuronal. El magnesio tiene un rol neuro-protector al ser un antagonista no competitivo de receptores NMDA bloqueando el ingreso de calcio a la célula^{10,11,21}. En diferentes patologías con procesos inflamatorios y a nivel experimental se ha mostrado que la liberación de citoquinas y otras moléculas oxidantes podrían ser causantes de hipomagnesemia²². La sustancia P parece tener un rol importante en mediar el daño asociado a hipomagnesemia²².

El uso de suplemento de sulfato de magnesio no se ha establecido como una práctica clínica en pacientes con EHI durante la hipotermia, pero parece fundamental mantener la homeostasis metabólica^{9,20,23}. Su uso en dosis farmacológicas en RN con EHI en hipotermia como neuro-protector no ha mostrado aumento de eventos adversos, su efectividad a corto plazo ha mostrado resultados favorables y a mediano/largo plazo se encuentra en estudio²¹. Las dosis empleadas en este estudio son mucho menores que las administradas en estudios de suplemento de Mg en pacientes con EHI en hipotermia, cuya práctica no se ha generalizado⁵. En una revisión sistemática que utiliza suplemento de sul-

fato de magnesio (125-250 mg/kg en 30-60 min) en el primer día de vida, en RN en hipotermia, describieron menor riesgo de anormalidad en el examen clínico y neuroimágenes en la hospitalización²⁴.

Pacientes que han presentado hipomagnesemia, se ha reportado mayor daño cerebral evaluado por resonancia nuclear magnética cerebral⁹. El estudio multicéntrico aleatorizado (MAG COOL STUDY) comparó hipotermia asociado a sulfato de magnesio (250 mg/kg cada 24 h por 3 dosis, administrada en 30 min e iniciada dentro de las primeras 6 h de vida) v/s hipotermia asociado a placebo (suero fisiológico) en recién nacidos ≥ 35 semanas. No hubo diferencias en mortalidad entre ambos grupos, ni eventos adversos severos con el aporte de Mg²⁵. Un meta-análisis con 5 estudios aleatorizados-controlados en RN de término concluía que existe una mejoría en resultados desfavorables a corto plazo definidos como aquellos que se producen en < 18 meses y presentan sobrevida con anormalidades en cualquiera de los siguientes: examen del neurodesarrollo, neuroimagen, estudios neurofisiológicos. No hubo diferencias en mortalidad, convulsiones e hipotensión²⁶. Estudios en animales han mostrado que la asociación entre hipotermia y sulfato de magnesio es más efectiva en disminuir muerte neuronal que cada uno por separado y que éste último se asocia con aumento de la perfusión cerebral y disminución de la resistencia vascular periférica²⁰.

En cuanto a los efectos adversos que podrían ser secundarios al uso de sulfato de magnesio como hipotensión que requiera drogas vasoactivas (DVA) y depresión respiratoria que requiera ventilación mecánica invasiva (VMI), los estudios no muestran aumento de éstos^{9,24,25}. Los valores encontrados en este estudio de uso de VMI (43,8%) y DVA (50%) son bastantes similares a los reportados en la literatura (VMI 55-100%, DVA 35-87,1%)^{23,25,27}.

En RN de término con EHI en hipotermia aún no hay consenso en suplementar con sulfato de Mg de forma postnatal^{9,20,24-27}. Se requiere un estudio aleatorizado, controlado, de mayor tamaño, para evaluar mejor el efecto neuro-protector a largo plazo y tener consenso en la dosis y tiempo de administración²⁷.

El uso de sulfato de magnesio prenatal se ha asociado a menor riesgo de parálisis cerebral en prematuros ≤ 33 semanas y se ha establecido como una práctica clínica^{19,28-30}.

La hipomagnesemia en EHI e hipotermia se ha descrito en la frecuencia antes mencionada, incluso con uso de nutrición parenteral precoz¹⁰. No hay consenso en el inicio precoz o tardío de la nutrición parenteral en pacientes con EHI en tratamiento con hipotermia³¹ y se cuestiona el uso de nutrición parenteral precoz en el recién nacido en situación crítica, por los eventos adversos asociados al aporte de aminoácidos en estos casos³².

Dentro de las limitaciones de este estudio encontramos el bajo número de pacientes reclutados durante el período de tiempo del estudio, lo que se puede explicar porque la EHI no es una patología frecuente. Además se administró magnesio en cantidad dietaria (25-50 mg/kg/dosis) más que farmacológica, lo que debiera ajustarse, con lo que disminuiría la persistencia de hipomagnesemia. No se realizó un estudio controlado aleatorizado para observar los cambios de calcemia con la administración de magnesio, lo cual es difícil por el tamaño muestral. A pesar del bajo número de casos, permitió establecer que gran parte de los niños con EHI en hipotermia evolucionan con hipomagnesemia que requiere corrección, lo cual es compatible con lo descrito en la literatura. La fortaleza del estudio es advertir sobre la necesidad de controlar la magnesemia periódicamente, desde las 6 h de vida hasta el término del calentamiento y corregir los niveles bajos en los RN con EHI sometidos a hipotermia. A futuro sería importante evaluar cómo el manejo de la magnesemia influye en la necesidad de suplementar calcio y en el daño neuronal en esta población durante su seguimiento.

Conclusiones

Hipomagnesemia e hipocalcemia son frecuentes en RN con EHI en hipotermia corporal total. El control de los niveles séricos de magnesio permite establecer frecuencia de hipomagnesemia en pacientes con EHI en hipotermia y su corrección a niveles fisiológicos. En la literatura existen estudios que muestran mejoría en resultados neurológicos a corto plazo con el uso de sulfato de magnesio en RN con EHI en hipotermia, pero faltan estudios sobre el efecto a largo plazo, por lo que aún no hay consenso en el uso de aportes farmacológicos en este tipo de pacientes. A pesar de lo último, existe una alerta sobre la importancia del magnesio, de su medición y corrección en estos pacientes.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo

a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todo el equipo de salud del Servicio de Neonatología del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río que colaboraron e hicieron posible la realización de este proyecto.

Referencias

- Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz R, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
- Gluckman P, Wyatt J, Azzopardi S, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
- McGuire W. Perinatal asphyxia. *Clinical Evidence* 2007;11:320.
- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
- Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:300-3.
- Shankaran S, Pappas A, McDonald S, et al. Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92.
- Hassell K, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy D, Robertson N. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F541-52.
- Basu S, Kaiser J, Guffey D, Minard C, Guillet R, Gunn A. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F149-55.
- Chakkarapani E, Chau V, Poskitt K, et al. Low plasma magnesium is associated with impaired brain metabolism in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2016;105:1067-73.
- Tocco N, Hodge A, Jones A, Wispe J, Valentine C. Neonatal Therapeutic Hypothermia-Associated Hypomagnesemia During Parenteral Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract* 2014;29:246-8.
- David L, Anast CS. Calcium metabolism in newborn infants. The interrelationship of parathyroid function and calcium, magnesium, and phosphorus metabolism in normal, "sick," and hypocalcemic newborns. *J Clin Invest*. 1974;54:287-96.
- Ilves P, Kiisk M, Soopold T, Talvik T. Serum total magnesium and ionized calcium concentrations in asphyxiated term newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2000;89:680-5.
- Sarnat H, Sarnat M. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress. *Arch Neurol*. 1976;33:696-705.
- Verive MJ, Irazuzta J, Steinhart CM, Orłowski JP, Jaimovich DG. Evaluating the frequency rate of hypomagnesemia in critically ill pediatric patients by using multiple regression analysis and a computer-based neural network. *Crit Care Med*. 2000; 28(10):3534-9.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Hernández-Ronquillo G, et al. Low Serum Magnesium Levels and Its Association with High Blood Pressure in Children. *J Pediatr*. 2016;168:93-8.
- Ghasemi A, Syedmoradi L, Zahediasl S, Azizi F. Pediatric reference values for serum magnesium levels in Iranian subjects. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2010;70:415-20.
- Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, et al. Magnesium Is Not Consistently Neuroprotective for Perinatal Hypoxia-Ischemia in Term-Equivalent Models in Preclinical Studies: A Systematic Review. *Dev Neurosci* 2014;36:73-82.
- Chouthai NS, Sobczak H, Khan R, Subramanian D, Raman S, Rao R. Hyperglycemia is associated with poor outcome in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8:125-31.
- Monterrosa-Castro A, Romero-Pérez I, Caraballo-Olave E. Sulfato de magnesio y protección neuronal prenatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78: 201-8.
- Ayuk J, Gittoes Neil JL. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem* 2014, 51:179-88.
- Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with Neonatal Encephalopathy, and adult stroke patient. *Dev Neurosci* 2018; 40:1-12.
- Weglicki WB. Hypomagnesemia and Inflammation: Clinical and Basic Aspects. *Annu. Rev. Nutr.* 2012; 32:55-71.
- Ichiba H, Yokoi T, Tamai H, Ueda T, Kim TJ, Yamano T. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate. *Ped Internat* 2006;48: 70-5.
- Tagin M, Shah PS, Lee K-S. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013;33:663-669.
- Rahman S, Canpolat F, Oncel M, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Therapeutic Hypothermia Plus Magnesium Sulfate Versus Therapeutic Hypothermia Plus Placebo in the Management of Term and Near-term Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy (The Mag Cool Study): A Pilot Study. *J Clin Neonatol* 2015;4:158-63.
- Nair J, Kumar VHS. Review Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children (Basel)*. 2018;5:99.
- Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti MU. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2009;123:e764-9.
- Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D, et al. Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015;167:834-9.
- Paulsen ME, Dietz RM. Antenatal magnesium for preterm delivery reduces risk of cerebral palsy among surviving very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2018;107:175.
- Wolf HT, Huusom L, Weber T, et al; EPICE Research Group. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ Open*. 2017;27;7:e013952.
- Battersby C, Longford N, Patel M, et al. Study protocol: optimizing newborn nutrition during and after neonatal therapeutic hypothermia in the United Kingdom: observational study of routinely collected data using propensity matching. *BMJ Open* 2018;8:e026739.
- van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KFM, Wouters PJ, Van den Bergh G, Verbruggen SCAT. Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicenter randomized controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(7):505-15.